

экспериментальные и клинические исследования. Труды II республиканской научно-практической конференции. Витебск 2002 С. 71-76.

2. Солодков А.П. Эндотелиальные механизмы изменения сосудистого тонуса: Автореф. дис. д-ра мед. наук. – Витебск: ВГМУ, 1998. – 28 с
3. Новикова Е.Б. Об ауторегуляции в коронарной системе. // Физиол. журнал N 1 1972, с.61-74.
4. Меерсон Ф.З. Патогенез и предупреждение стрессорных и ишемических повреждений сердца. // М. Медицина, 1984.
5. Шебеко В.И. Эндотелий и система комплемента. // Витебск: ВГМУ, 1999. – С. 108–116.
6. Weisfeldt M., Shock N. Effect of perfusion pressure of coronary flow and oxygen usage of non working heart. // Am. J. Physiol. V. 218(1)P. 95-101, 1970

ВЛИЯНИЯ N-АЦЕТИЛ-L-ЦИСТЕИНА НА ТОНУС КОРОНАРНЫХ СОСУДОВ И СОКРАТИТЕЛЬНУЮ АКТИВНОСТЬ МИОКАРДА ПРИ ИММОБИЛИЗАЦИОННОМ СТРЕССЕ

Дорошенко А.С., Солодков А.П., Шебеко В.И.

*Витебский государственный медицинский университет,
центральная научно-исследовательская лаборатория, г. Витебск*

The purpose of the research was to study the influence of intracoronary infusion of N-acetyl- L-cysteine to the level of coronary blood flow auto regulation, coronary dilatation reserve and contractive activity of a myocardium of the rats who have undergone 0,5 and 6 hours immobilization stress. Experiments have been conducted on female Vistar rats. Stress was caused by means of 0,5 and 6 hours immobilization of rats in supine position without head fixation. A coronary stream and contractive function of a myocardium were studied on Langendorff hearts, perfused in conditions of constant pressure and contracting in spontaneous rhythm. N-acetyl- L-cysteine (NAC, 1 mM / 1 - Sigma USA) was added to the perfusion solution. After 0,5 hours immobilization stress there was a decrease of maximal hyperemic coronary blood flow, and high production of nitric oxide, that, probably, specifies its insufficient biological activity in coronary vessels in these conditions. After 6 hours of immobilization, the dysfunction of endothelium characterized by hyperproduction of endothelium relaxations factors was observed described by us earlier. Decrease in tone of coronary vessels as a result of N-acetyl- L-cysteine action was observed not only after 0,5-6 hours stress, but also in the control rats that allows to assume that any basal level of NO deposition in

resistive vessels of heart exists even in normal conditions. After immobilization, more significant decrease of vascular tone was observed compared to control group, that is probably linked not only to the processes of deposition, but also to the influence of N-acetyl- L-cysteine on redox-sensitive molecules participating in transduction of an endocellular signal.

Монооксид азота известен как регулятор многих физиологических процессов в организме в норме и при патологии. Существует гипотеза, в соответствии с которой считается, что депонирование NO может, с одной стороны, ограничивать его биологическое действие при избыточном образовании, а с другой – восполнять его “дефицит”. При воздействии неблагоприятных факторов, повышающих уровень образования NO, таких как тепловой шок, бактериальные липополисахариды, мощные стрессоры, может увеличиваться депонирование NO в клетках, главным образом, в форме S-нитрозотиолов.

Способы выявления и методы оценки выраженности депонирования NO в тканях пока еще разработаны недостаточно. Установлено, что N-ацетил-L-цистеин может использоваться для оценки выраженности депонирования NO в препарате кольца аорты. Механизмы регуляции скорости депонирования NO и его освобождения из депо, практически не изучены. В частности не изучены механизмы регулирующие депонирование NO в сосудах сопротивления в сердце [2 ,5, 6].

Целью настоящего исследования было изучить влияние внутрикоронарного введения N-ацетил-L-цистеина на выраженность ауторегуляции коронарного потока, коронарный расширительный резерв и сократительную активность миокарда крыс, перенесших 0,5-ти и 6-ти часовой иммобилизационный стресс.

Материалы и методы

Опыты были проведены на 33 крысах-самках линии Вистар массой 180-240 г. Стресс вызывали посредством 0,5-ти и 6-ти часовой иммобилизации крыс на спине без фиксации головы. Сердце извлекали сразу после 0,5 часового стресса и спустя 90 минут после окончания 6-ти часовой иммобилизации. Контрольные крысы не подвергались стрессу. Они содержались в таких же условиях, как и опытные крысы и получали такой же рацион питания.

Коронарный поток и сократительную функцию миокарда изучали на препаратах изолированного по Лангендорфу сердца, перфузируемого в условиях постоянного давления и сокращающихся в спонтанном ритме. Сердце перфузировалось раствором Кребса - Хензелейта следующего состава (мм/л): NaCl – 118; KCl – 4,8; MgSO₄ 1,18; KH₂PO₄ -1,2; CaCl₂ – 2,5; NaHCO₃ – 25,0; глюкоза - 5,5; pH – 7,3-7,4; насыщенным карбогеном

(95% O₂ и 5% CO₂) при температуре 37°C. Постоянную температуру поддерживали при помощи ультратермостата UTU-4 (Польша). Перфузат не рециркулировал, что позволяло поддерживать его состав постоянным на протяжении всего опыта. В перфузионный раствор вводили N-ацетил-L-цистеин (NAC, 1 мМ/л - Sigma USA). Каждый опыт состоял из двух этапов. На первом этапе сердце перфузировали обычным раствором, на втором этапе – этим же раствором, но с добавлением N-ацетил-L-цистеина. Величину коронарного потока определяли по объему перфузионной жидкости, оттекающий через свободный правый и дренированный левый желудочки за 10 секунд. В ходе опыта перфузионное давление ступенчато повышали от 40 до 120 мм рт. ст. с шагом в 20 мм рт.ст. Коронарный расширительный резерв определяли как отношение между величиной коронарного потока, найденного после 60-ти секундного прекращения перфузии (максимальный гиперемический коронарный поток, МГКП) и исходным потоком. Степень изменения коронарного потока по мере увеличения перфузионного давления, оценивали по индексу ауторегуляции, предложенному Е.Б.Новиковой (1972) [4]. В полость левого желудочка через разрез в ушке левого предсердия вводили латексный баллончик, полость которого соединялась с электроманометром. Запись кривой внутрижелудочкового давления осуществляли электроманометром МХ-01 на одноканальном самописце Н 338-1. Интенсивность базального образования NO оценивали по концентрации продуктов его деградации (NO₂/NO₃), содержащихся в плазме крови. Определение суммарного содержания нитратов и нитритов в плазме осуществляли методом Грисса [1].

Цифровой материал обрабатывали с помощью общепринятых методов вариационной статистики с использованием критерия Стьюдента.

Результаты и обсуждение

В препаратах изолированного сердца крыс, перенесших 0,5 часовую иммобилизацию, объемная скорость коронарного потока (ОСКП), индекс ауторегуляции, коронарный расширительный резерв, систолическое и диастолическое давление не изменялись по отношению к контролю. Отмечалось снижение максимального гиперемического коронарного потока на 19% при ПД 80 мм рт. ст. После 6-ти часовой иммобилизацию ОСКП увеличивалось на 17-26% при ПД 100-120 мм рт. ст. Индекс ауторегуляции снизился на 33-45% при всех уровнях перфузионного давления, коронарный расширительный резерв снизился на 29% и 24% при ПД 80 и 120 мм рт. ст. Развиваемое внутрижелудочковое давление уменьшилось на 26% и 18% при ПД 40 и 60 мм. рт. ст. Уровень диастолического внутрижелудочкового давления достоверно не различался. Интенсивность перфузии изолированного сердца крыс после иммобилизационного стресса при всех уровнях перфузионного давления

была достоверно выше, чем в контроле на 83,2%. Содержание N-ацетил-L-цистеина в перфузионном растворе равнялось 1 мМ/л, так как при большем его содержании (5 и 10 мМ/л) наблюдалось падение сократительной активности миокарда. Введение ацетилцистеина в перфузионный раствор в контроле, приводило к увеличению ОСКП на 12-27% при всех уровнях ПД. При этом ИА уменьшался на 26% при ПД 40 мм рт. ст. N-ацетил-L-цистеин не оказывал влияния на развиваемое внутрижелудочковое давление в контроле. При перфузии N-ацетил-L-цистеином сердца крыс перенесших получасовую иммобилизацию ОСКП увеличилась на 24-51%, индекс ауторегуляции снизился на 24-31%, коронарный расширительный резерв на 23-40% при всех уровнях ПД. Систолическое и диастолическое внутрижелудочковое давление между группами достоверно не различалось. Введение N-ацетил-L-цистеина в раствор для перфузии сердца крыс перенесших 6-ти часовую иммобилизацию, приводило к увеличению ОСКП на 24-49%, по отношению к контролю. При этом коронарный расширительный резерв снижался на 28% при ПД 80 и 120 мм рт. ст., индекс ауторегуляции уменьшался на 27-53% при всех уровнях ПД, а развиваемое внутрижелудочковое давление снижалось на 21-29% при ПД 40-100 мм. рт. ст. Содержание продуктов деградации монооксида азота в крови увеличивалось на 75% после 0,5-ти часового и на 28% после 6-ти часового иммобилизационного стресса.

Снижение максимального гиперемического коронарного потока, при 0,5-ти часовом иммобилизационном стрессе, на фоне высокой продукции монооксида азота, вероятно, указывает на его недостаточную биологическую активность в коронарных сосудах в этих условиях. После 6-ти часовой иммобилизации, наблюдается, установленная нами ранее дисфункция эндотелия, характеризующаяся гиперпродукцией эндотелиальных факторов релаксации [3]. Так как снижение тонуса коронарных сосудов в ответ на действие N-ацетил-L-цистеин наблюдалось не только при 0,5-6-ти часовом стрессе, но и в контроле, то это позволяет предположить, что какой-то базальный уровень депонирования NO в резистивных сосудах сердца существует даже в нормальных условиях.

Более выраженное чем в контроле снижение сосудистого тонуса после иммобилизации, вероятно, было связано не только с процессами депонирования, но и влиянием N-ацетил-L-цистеина на редокс-чувствительные молекулы участвующих в передаче внутриклеточного сигнала.

(Работа выполнена при поддержке Белорусского республиканского фонда фундаментальных исследований, договор Б03-240).

Литература

1. Веремей И.С., Солодков А. П. Восстановление NO_3 в NO_2 цинковой пылью в присутствии аммиачного комплекса сульфата меди. // Сборник научных трудов. – Витебск, 1999. - С.274-277.
2. Манухина Е.Б., Смирин Б.В., Машина С.Ю., Пшенникова М.Г., Ванин А.Ф., Малышев И.Ю. Физиологическая роль депо оксида азота в кровеносных сосудах. // Дисфункция эндотелия: экспериментальные и клинические исследования. Труды II республиканской научно-практической конференции. Витебск 2002 С. 13-18.
3. Солодков А.П. Эндотелиальные механизмы изменения сосудистого тонуса: Автореф. дис. д-ра мед. наук. – Витебск: ВГМУ, 1998. – 28 с.
4. Новикова Е.Б. Об ауторегуляции в коронарной системе. // Физиол. журнал N 1 1972, с.61-74.
5. Шебеко В.И. Эндотелий и система комплемента. // Витебск: ВГМУ, 1999. – С. 108–116.
6. Шебеко В.И., Солодков А.П., Манухина Е.Б., Ванин А.Ф. Механизмы редокс-регуляции депонирования оксида азота в сердечно-сосудистой системе: гипотеза. // Дисфункция эндотелия: экспериментальные и клинические исследования. Труды II республиканской научно-практической конференции. Витебск 2002 С. 48-55.

ОБ УЧАСТИИ МОНООКСИДА АЗОТА В РЕГУЛЯЦИИ СОСУДИСТОГО ТОНУСА, ПРОЦЕССОВ ПЕРЕКИСНОГО ОКИСЛЕНИЯ ЛИПИДОВ И СОДЕРЖАНИЯ ХОЛЕСТЕРИНА В ЛИПИДАХ КРОВИ И ПЕЧЕНИ ПРИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОМ ТОКСИЧЕСКОМ ГЕПАТИТЕ

Короткевич Т.В., Касап В.А., Висмонт Ф.И.

Белорусский государственный медицинский университет, г. Минск

In experiments on rats it was found that CCl_4 acute liver injury induced the development of hypothermia because of reduction of vascular tone, vasodilatation and elevation of the heat loss. In these conditions activation of lipid peroxidation in blood and liver was noted and significant changes in blood and liver cholesterol levels were occurred. During acute CCl_4 -induced hepatitis hypocholesterolemia was developed because of diminished high-density lipoprotein cholesterol blood levels but total liver cholesterol content was enhanced. Preliminary inhibition of NO synthesis in conditions of acute liver injury attenuated hypothermia and lipid peroxidation in blood and liver.